

## QUALITY CONTROL MECHANISM AND METHOD OF BIO-FLUID MULTI- EJECTOR SYSTEM

**Publication Number:** 2002-286713 (JP 2002286713 A) , October 03, 2002

### Inventors:

- BRUCE RICHARD H
- ELROD SCOTT A
- HADIMIOGLU BABUR B
- HORINE DAVID A
- NOOLANDI JAAN
- ROY JOY
- SPRAGUE ROBERT A

### Applicants

- XEROX CORP

**Application Number:** 2002-022247 (JP 200222247) , January 30, 2002

### Priority:

- 01 773804 [US 2001773804], US (United States of America), February 01, 2001

### International Class:

- G01N-033/53
- G01N-001/28
- G01N-021/78
- G01N-037/00

### Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method and mechanism to ensure the quality control of printed biological assays. SOLUTION: Various bio-fluids put fully in a multiple ejector system comprising a plurality of individual fluid drop ejectors are printed on a base board 172 as fluid drops 174. Each bio-fluid includes at least a carrier fluid, a bio- substance used in the test, and a marker such as fluorescent dyes. When the biological assays 170 formed from bio-fluid drops are printed, it is scanned by a scanner 176 capable of sensing the marker, and a signature output signal for respective fluid drop is determined. This signature output represents a signal from respective fluorescent marker included in the bio-fluid. Then the signature output determined by the scanning is compared with a predicted signal output for the bio-fluid put fully in the corresponding fluid drop ejector, and thus quality control is conducted. COPYRIGHT: (C)2002,JPO

JAPIO

© 2004 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 7418203

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-286713

(P2002-286713A)

(43)公開日 平成14年10月3日 (2002.10.3)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
G 0 1 N 33/53  
1/28  
21/78  
37/00  
1 0 2

F I  
G 0 1 N 33/53  
21/78  
37/00  
1/28

テーマコード(参考)  
M 2 G 0 5 2  
C 2 G 0 5 4  
1 0 2  
J

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全12頁)

(21)出願番号 特願2002-22247(P2002-22247)  
(22)出願日 平成14年1月30日(2002.1.30)  
(31)優先権主張番号 09/773,804  
(32)優先日 平成13年2月1日(2001.2.1)  
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 590000798  
ゼロックス・コーポレーション  
アメリカ合衆国、コネチカット州、スタン  
フォード、ロング・リッジ・ロード 800  
(72)発明者 リチャード エイチ ブルース  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロス  
アルトス アルフォード アヴェニュー  
1956  
(72)発明者 スコット エイ エルロッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ラ  
ホンダ シニック ドライブ 401  
(74)代理人 100075258  
弁理士 吉田 研二 (外2名)

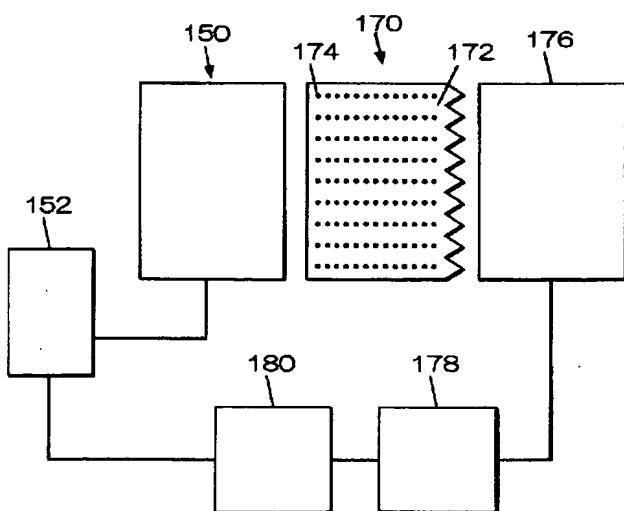
最終頁に続く

(54)【発明の名称】バイオ流体多噴射器システムの品質管理機構及び方法

(57)【要約】

【課題】プリントされた生物学的分析物の品質管理を保証する方法および機構を提供する。

【解決手段】複数の個別流体滴噴射器を備える多噴射器システムに充填された種々のバイオ流体は、基板172上に流体滴174としてプリントされる。バイオ流体は、少なくともキャリア流体と、試験に使用される生物質と、蛍光色素などのマーカとを含む。バイオ流体滴で構成される生物学的分析物170がプリントされると、マーカを検出可能なスキヤナ176により走査され、各流体滴に対する署名出力信号が求められる。この署名出力は、バイオ流体に含まれる個々の蛍光マーカからの信号を表している。次に、前記走査により求めた署名出力を、対応する流体滴噴射器に充填されたバイオ流体に対する予想信号出力と比較し、品質管理を行う。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の個別流体滴噴射器を有する多噴射器システムを使用し、基板上にプリントされた生物学的分析物に対して品質保証チェックを行う方法であって、キャリア流体と生物物質と少なくとも1つのマーカとを含む種々のバイオ流体を、前記多噴射器システムの流体滴噴射器に充填するステップと、前記流体滴噴射器に充填されたバイオ流体に対する予想された署名出力信号を記憶するステップと、前記流体滴噴射器に充填されたバイオ流体からの流体滴で構成される生物学的分析物をプリントするステップと、前記マーカを検出可能なスキヤナにより前記生物学的分析物の流体滴を走査するステップと、前記生物学的分析物の流体滴に対する署名出力信号を求めるステップと、特定の流体滴に対して求められた前記署名出力信号と、前記特定の流体滴を噴出した流体滴噴射器に充填されているバイオ流体の前記予想された署名出力信号とを比較するステップと、前記比較ステップの結果、前記予想された署名出力と前記求められた署名出力との望ましい相関が得られた場合に、バイオ流体の適切な充填、予想された署名出力信号の適切な記憶、及びバイオ流体滴の適切な配置を確証するステップと、を含む方法。

【請求項2】 異なる種類のバイオ流体滴を含む生物学的分析物をプリントするシステムであって、それがキャリアと生物物質と蛍光色素の組合せとを含む複数のバイオ流体と、個別に制御可能な流体滴噴射器のアレイであって、各流体滴噴射器が、生物学的分析物のバイオ流体滴として噴射される複数のバイオ流体のうち1つのバイオ流体を一定量を保持すべく構成された、複数の流体滴噴射器のアレイを含むプリントヘッドと、前記プリントヘッドに機能的に接続され、前記流体滴噴射器を選択的に作動させるべく構成され、蛍光色素の組合せを含む、各流体滴噴射器内のバイオ流体の組成に関する情報及び各バイオ流体に対する予想される署名出力を記憶する、プリントヘッドコントローラと、前記生物学的分析物の各流体滴を走査し、各流体滴内に走査された蛍光色素の組合せを検出するべく構成されたスキヤナと、前記検出された蛍光色素の組合せを、流体滴位置に対して相關させ、各バイオ流体滴に対する検出された署名出力を求めるスキヤナコントローラと、前記スキヤナコントローラとプリントヘッドコントローラのいずれにも機能的に接続し、流体滴の予想される署名出力を前記流体滴の検出された署名出力と比較するべく構成された比較器と、を備えるシステム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、多噴射器システムにおける品質管理の機構及び方法に関し、より詳細には、前記多噴射器システムから噴射した複数のバイオ流体滴で構成される、プリントされた生物学的分析物 (biological assay) の品質維持に関する。

## 【0002】

【従来の技術】生物学、遺伝学、薬理学及び医学に関する試験など多くの科学試験では、バイオ流体滴の連続するなわちアレイを使用し、このアレイに対して試験を実施する。試験によっては、数千ものバイオ流体滴を、予め知られた多種の特有バイオ流体を含む单一基板上に滴下することができる。例えば、遺伝的欠陥や他の生化学的異常を検査する現在の生物学試験では、個々のバイオ流体を基板上に数千配置する場合もある。予め滴下したこれらの流体滴上にさらなるバイオ流体を滴下することにより相互作用が開始する。その後、このように処理した生物学的分析物を、流体の物理的特性の変化を観察する目的で走査する。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記生物学的分析物に欠陥がある場合、この生物学的分析物を用いて行った試験は無効となり、試験は正確さを欠くとともに潜在的に危険な結果を招く。したがって、生物学的分析では適当なバイオ流体が適切な位置に適量滴下されていることが重要である。

【0004】しかしながら、大型滴の分析物 (large-drop assay) に対して経済的な手法で高品質を保証する、品質管理の機構及び方法は現在のところ存在しない。

【課題を解決するための手段】本発明は、プリントされた生物学的分析物における品質管理を保証する方法及び機構を提供する。個別の流体滴噴射器を複数備える多噴射器システムには、種々のバイオ流体が充填されている。バイオ流体には、少なくともキャリア流体(carrier fluid)と試験に用いられる生物物質と蛍光色素などのマーカとが含まれる。各流体滴噴射器に充填されたバイオ流体に関するデータが、そのバイオ流体の予想される署名出力 (signature output) とともに記憶される。より特定的には、署名出力とはバイオ流体内に含まれる蛍光マーカの個々の1つから発した信号を表す。バイオ流体滴で構成される生物学的分析物がプリントされると、前記マーカを検出可能なスキヤナでこの生物学的分析物を走査し、生物学的分析物の各滴に対する実際の署名出力信号を求める。続いて、比較処理を行い、走査によって得た実際の署名出力を、対応する流体滴噴射器に充填されたバイオ流体の予想される署名出力信号と比較する。あるいは、生物物質自体にマーカで標識をつけ、それがバイオ流体に含まれることを確認するようにしてもよい。上記比較処理の実行により、適切な生物物質を含むバイオ流体が適切な流体滴噴射器に充填され、かつそ

の流体滴噴射器が適正に機能していることを確認することができる。

### 【0005】

【発明の実施の形態】図1には、生物学的分析物を高濃度でプリントできる多噴射器システム(MES)が示されている。本実施形態の多噴射器システム10は、10行のアレイから構成され、各行に100の流体滴噴射ユニットが含まれる。より特定的には、本実施形態では、流体滴噴射ユニット12を第1の行における第1の噴射器としてもよい。この場合、流体滴噴射器14は第1行の100番目の噴射器であり、流体滴噴射器16は10行目の第1の噴射器であり、流体滴噴射器18は10行目の100番目の噴射器である。便宜上、図にはこのアレイの1000の噴射器のうち選択されたものだけが示されている。なお、上記以外の数の噴射器を備える多噴射器システムであっても、本発明の着想による効果を同様に有する。

【0006】多噴射器システム10の流体滴噴射器は、高濃度の流体滴を噴射できる種々の噴射器の任意のものでよい。例えば、かかる流体滴噴射器には、単一部材型圧電流体滴噴射器、単一部材型音響流体滴噴射器、2部材型圧電流体滴噴射器、ならびに2部材型音響流体滴噴射器を含む。

【0007】ここに説明するバイオ流体噴射ユニットは、少量のバイオ流体で機能する。例えば、1実施形態においては、噴射器は、充满時に50～150マイクロリットルのバイオ流体を収容するメイン貯蔵部と、充满時に5～25マイクロリットルのバイオ流体を収容する噴射貯蔵部とを含む。このように、流体滴噴射ユニットは極めて少量のバイオ流体で動作する。バイオ流体滴自体はピコリットルの範囲にしてもよく、このような噴射器の場合、流体滴の量に関し精度にプラスマイナス20%～プラスマイナス30%の公差がある。使用されるバイオ流体の多くが高価であるため、噴射されるバイオ流体滴が少量であるのは、流体滴噴射ユニットの有益な特徴となる。また、必要なのはごく少量のバイオ流体なので、使い捨て噴射ユニットを使用するというオプションも望ましい。

【0008】また、ここで説明する流体滴噴射ユニットは高い効率で動作するので、バイオ流体の残留はほとんど発生しない。これは、噴射ユニット自体の動作側面と、噴射ユニットの動作に必要なのがごく少量のバイオ流体であるという事実の両方による効果である。より詳細には、システム内部に残留があつても、もともと少量のバイオ流体のみが使用されているので、動作における高効率が得られる。好ましい1実施形態において、高効率とは通常動作において80%以上のバイオ流体が使用されることを意味する。

【0009】上記の説明では、メイン貯蔵部には50～150マイクロリットル、噴射貯蔵部には5～25マイ

クロリットルのバイオ流体が充填されるとしたが、これらの量は、使用する流体滴の大きさ、実行するプリントイング量、使用するバイオ流体の種類ならびに他のパラメータにより変わることもある。

【0010】再び図1のMES10の構成を参照すると、円錐端を有するツーリングピン22, 24, 26の組が加工されたツーリングプレート20が示されている。これらのピンはツーリングプレートに正確に組み込まれ、選択的に流体滴噴射器(例えば噴射器12～18)

10と係合する。ピン22～26の使用により、圧電流体滴噴射装置のノズルまたは音響流体滴噴射装置の開口部を確実に適切に位置あわせできる。なお、流体滴噴射器12～18は、圧電式流体滴噴射器、音響型流体滴噴射器、またはその他の適当な流体滴噴射器のいずれかを表すものである。

【0011】ツーリングプレート20は、スチールまたは他の適当な材料で作成できる。ツーリングプレート20の上面にはプリント回路(PC)基板28が設けられ、このPC基板28の表面から、電源接続ピン30及び接地返還接続ピン(ground return connection pin)32が延びている。これらの接続ピン30及び32は、その一端部が流体滴噴射器14に係合し、他端部がPC基板28に係合している。電源接続ピン30はPC基板28上に配置された電気トレース34にさらに接続され、電気トレース34はコントローラすなわち駆動チップ36に接続されている。コントローラすなわち駆動チップ36は、電気トレース34及び電源接続ピン30を介して流体滴噴射器14に選択的に動力を供給する。さらに詳細に後述するように、この選択的な動力の供給により、流体滴噴射器14が動作する。

【0012】図示されるように、流体滴噴射器14は、その機構が圧電式滴噴射器であるか、音響型滴噴射器であるか、または他の噴射器タイプであるかによって、ノズルまたは開口部38のいずれかを含む。さらに、生物学的分析物のプリントに使用されるバイオ流体の供給用充填口40が設けられている。鎖線で示される充填機構41により噴射器を充填してもよい。なお、充填はその場(オンサイト)で行ってもよいが、好ましい実施形態では、充填機構41により噴射器をオフサイトで充填した後、充填した噴射器をシステムに設置する。また、MES10の異なる噴射器に異なるバイオ流体を充填してもよい。ツーリングピン22～26及び噴射器の位置合わせ溝または開口部を適切に配置することにより、システム10に対する個々の流体滴噴射器の全体的な配置を、理想的な配置の何千分の1インチの範囲に確保できる。

【0013】図2は、MES10の単一の流体滴噴射器14の側面図である。ツーリングプレート20は、既に説明したツーリングピン22及び24を含む。ピン26は、ピン22の後方に位置するためこの図では見えない。ツーリングプレート20の上面には、貫通穴42及

び44を有するPC基板28が設けられている。ピン26用のさらなる貫通穴も同様に設けられている。この図により明らかなように、接続ピン30及び32は、PC基板28の表面から延び、流体滴噴射器14に適当な位置にて係合している。例えば、コントローラ36からの動力を受ける接続ピン30は、圧電式または音響型いすれかの滴噴射器のトランステューサに機能的に係合している。動力の供給によって噴射器14が作動し、流体滴46が噴射される。接地コンタクトは接続ピン32により行われる。接続ピン30及び32はいずれもばね力をを持つ機構であるポゴピンとして設計できる。よって、ツーリングピン22, 24, 26の上部に設けられた流体滴噴射器14が、対応する位置合わせ穴をピン22～26のそれぞれが通過するように押下されると、接続ピン30及び32と流体滴噴射器14とがばね結合し、上述したような電気的な接触が実現する。

【0014】基板50の裏面に静電圧48を供給することにより、流体滴を基板へのまっすぐな経路から逸らす、流体滴46への重力および粘性抵抗(viscous drag)の影響を相殺することができる。静電圧48の使用により強力な引力が供給され、基板50に滴下される流体滴46の配置精度が高まる。このような流体滴の飛沫は重要な概念であるが、これはわずかな位置合わせミスによっても流体滴どうしの相互汚染(cross-contamination)や、すでに発現した生物学的分析物の読み取りミスを招く可能性があるためである。

【0015】図3は、別の多噴射器システム52の選択された流体滴噴射器14の側面図である。この実施形態においては、回路基板54がMES52の最も下方に位置する。電源接続ピン56及び接地返還接続ピン58がツーリングプレート64の貫通開口60及び62をそれぞれ通過している。このとき、開口60及び62をピン56及び58から電気的に絶縁する必要がある。上述の説明と同様に、ツーリングプレート64は、その上面から延びるツーリングピン66及び68のセットを複数有している。図3には示されていないが、このツーリングピンのセットのうち、図1に示されるような第1のツーリングピンも図3に設けられている。そして、ツーリングピン66、68及び接続ピン56、58と係合するように流体滴噴射器14が配置される。

【0016】上述の説明では、流体滴噴射器14がその上部に載置される円錐形ピンである図2及び図3のツーリングピンについて説明したが、別の実施形態においては、これらのツーリングピンを単に流体滴噴射器を通過するように設計してもよい。この場合、流体滴噴射器は、ピンそのものあるいはツーリングプレートのいすれかから延びる、鎖線で示されるストップ70または72などの所定のストップに当たるまで下方に移動する。ストップ70及び72は、流体滴噴射器が適当に配置されるように位置決めされている。この実施形態を実施する

場合、ピン66及び68などのツーリングピンの長さをかなり短くすることができる。このようなツーリングピンの短縮は、流体滴噴射器を通過するピンの部分がプリント平面にまで延びないように行われる。図3に示される実施形態においては、PC基板54にストップを同様に設けてもよい。

【0017】図2及び図3に示される装置のさらなる実施形態について説明する。図2ではピン30及び32、図3ではピン56及び58の2つの接続ピンまたはポゴピンによって励起及び接地返還を実現したが、単一のポゴピンを備える実施形態を使用することもできる。単一ポゴピンの実施形態では、図2及び図3の励起ピン30及び56はそのまま使用し、図2及び図3の返還または接地コンタクトポゴピン32及び58は、位置合わせ開口部に相互接続されたツーリングピンによって接地コンタクトを供給することにより代用してもよい。

【0018】多噴射器システム10, 52は、単一部材型流体滴噴射器への適用を想定してもよい。これらの流体滴噴射器がバイオ流体を使い切ると、噴射器をツーリングピンから外して新しい噴射器と交換することができる。ツーリングピンからの流体滴噴射器の取り外しは、既知の多くのデザインの任意のもので実行できる。例えば、上向きの圧力を印加すると解除できる嵌め合い(snap-fit)による接続を使用してもよい。

【0019】図4は、さらなる多噴射器システム80の上面図である。この実施形態では、個々の流体滴噴射器を設ける代わりに、サブアレイ82などの、流体滴噴射器のサブアレイを用いる。より詳細には、例えば、流体滴噴射器のリソグラフィー形成工程において、多数の流体滴噴射器を单一基板84上に形成する。サブアレイ82を使用することにより、ツーリングプレート92に必要なツーリングピン86～90のセット数がより少なくて済む。ただし、電源接続ピンと接地返還接続ピン、及び電気トレースの数は変わらない。さらに、サブアレイ82により、流体滴噴射器の操作がより簡単になる。すなわち、サイズの小さい個々の噴射器を使用する場合、よりサイズの大きいサブアレイを使用する場合とは違い、個々の噴射器の操作によりシステムの煩雑性が増す。さらに、サブアレイの形成段階において高レベルの配置精度を獲得できるので、サブアレイの使用により、より正確な配置が得られる。

【0020】流体滴噴射器の位置をさらに改善するために、図2～図4に関して説明したような接続ピンを、ピン構造体がある程度の可撓性を持つように設計する。この設計が効果的なのは、このような可撓性が、すでにピンに接続された流体滴噴射器のさらに細かい位置合わせに役立つためである。このように、ツーリングプレート及びそこから延びるピン、さらに流体滴噴射器の接続穴の製造処理は高レベルの精度で行われるが、これに加えて、ツーリングピンにはねまたは可撓性が設計されれば

さらなる位置合わせ精度を得ることができる。このようなツーリングピンにより、流体滴噴射器は噴射位置に特定的に位置合わせされるよう、水平方向のX及びY平面における動きが可能になる。別の実施形態においては、流体滴噴射器に形成された貫通穴をばねまたは可撓性のある周面を有するように製造し、これによって噴射器をツーリングピンに対してしっかりと係合させると同時にX及びY方向の水平範囲における撓みを可能にする。

【0021】さらに、流体滴噴射器の位置合わせ溝をV字溝や他のデザインを有するように形成し、噴射器をより正確に位置合わせするためのピンの動きを可能にしてもよい。このような位置合わせ部材及び処理は、位置合わせの分野では周知である。さらに、上述の実施形態では、1つの流体滴噴射器を保持するピンのセットにおいて3本のピンを使用すると説明したが、他の構成のセットも可能である。例えば、適当な状況においては、2本、4本あるいは他の数のピンセット構造が最も適当である。

【0022】図2及び図3には、圧電式流体滴噴射機構、音響型流体滴噴射機構または他のタイプの噴射器のいずれにも用いられる、単一部材型流体滴噴射器を使用する多噴射器システムを示した。図5～図8には、2部材型圧電式流体滴噴射機構及び2部材型音響型流体滴噴射機構のための、多噴射器システム構造の側面図が示されている。

【0023】図5には、多噴射器システム(MES)100と、特にこのシステムの单一噴射器102の側面図が示されている。噴射器102は、ツーリングピン104及び106に接続されている。前記の例及び後述する例と同様に、図5では見えないが、例えばツーリングピン104の後方に、少なくとも1つのさらなるツーリングピンがある。このシステム100においては、電源接続ピン108及び接地返還ピン110が回路基板112から延びている。電源接続ピン108はトランスデューサ114に機能的に接続し、コントローラすなわち駆動チップから電気トレースを介して電源接続ピン108に動力が供給されると、トランスデューサ114が起動され、ノズル116から流体滴が噴射される。

【0024】図5に示されるバイオ流体滴噴射装置が空になると、バイオ流体を収容する装置の部分のみが取り外され、前述のように、トランスデューサ部分はシステムに保持される。図6にこの取り外しの状態が示されている。すなわち、バイオ流体保持部分118がツーリングピン104及び106から取り外され、トランスデューサ114は電源接続ピン108に接触した状態で維持されている。したがって、電源接続ピン108とトランスデューサ素子114との接続は半恒久的である。

【0025】図7及び図8には、2部材型音響式流体滴噴出機構を用いた複数噴射器システム120の構成が示されている。図7において、流体滴噴射機構122は、

ツーリングプレート128の適当なツーリングピン124、126及び回路基板134の電源接続ピン130及び接地返還ピン132に機能的に接続し、動作可能な状態である。カートリッジ136に保持されたバイオ流体を使い切ると、カートリッジ136が取り外される。この状態が図8に示されている。カートリッジ136を取り外すと、トランスデューサ/レンズ構造体140を含む音響型流体滴噴射機構の残りの部分が、接続ピン130及び132に係合した状態で保持される。

【0026】図5～図8において、最初のバイオ流体カートリッジを取り外した後、交換用バイオ流体カートリッジをシステムに挿入することができる。このような交換用バイオ流体カートリッジまたはホルダの挿入は、ロボットを使用して行ってもよい。なお、上述のシステムはすべて、図4のサブアレイを使用して実施できる。さらに、図2～図4に関連して説明した別の実施形態も同様に、図5～図8の構成に適用が可能である。

【0027】図1～図8において説明した多噴射器システム及びその部材は、生物物質を含む生物学的分析物の生成に使用され、この生物学的分析物に関するハイブリッド形成(hybridization)や他の試験が行われる。1実施形態では、バイオ流体には既知のタイプのDNA鎖が含まれ、これにより未知のDNA鎖に対する試験を行う。図1～図8の多噴射器システムにより達成される目的は、低コストで多量の生物学的分析物を生成することである。特に、前記システムの高速プリント能力により、さらなる試験に使用する生物学的分析物の生成に関して発生するコストを低減できる。この結果、かかる生物学的分析物の使用を拡張する際に発生する弊害を、低コスト及び経済的な実現性により克服することができる。

【0028】ただし、このような生物学的分析物が有用であるためには、その信頼性が極めて重要であることを発明者らは認識している。多噴射器システムの目的は、数百から数千に及ぶ個々のバイオ流体滴を有する分析物を小領域に生成すること、かつこのような生成を高速で行うことであるので、滴下されているバイオ流体の正確性を確認するために品質管理機構及び処理を実施することが必要である。より具体的には、意図されたバイオ流体が基板上の意図される位置に確実に配置され、かつこのようなバイオ流体滴が適切なサイズ及び形状であることを保証する必要がある。

【0029】ある特定の生物学的分析物に対して、多数の異なるバイオ流体を使用する可能性があるため、意図されるバイオ流体が意図される流体滴噴射器内に確実に充填されていることが重要である。MES内のバイオ流体が適切に充填されていることを保証する特定の1方法は、各流体滴噴射器のバイオ流体に少なくとも1つのマーカをドープ(添加)する方法である。噴射器のバイオ流体にマーカを含むことにより、各噴射器に特有のフィ

ンガプリントすなわち署名が形成され、これが検出されると、その検出結果により適当なバイオ流体が適当な噴射器から意図された位置に滴下されていることが確認される。

【0030】上記ドーピングの方法及び処理の実行について、図9から図19を参照して説明する。図9は、流体滴噴射プリントヘッド150及びプリントヘッド150の動作を制御するプリントヘッドコントローラ152を示すブロック図である。プリントヘッド150の各噴射器は特定的に定められている。例えば、噴射器154を噴射器A1、噴射器156をA2、噴射器158をA3などして定めることができる。各噴射器の指定及び対応位置はプリントヘッドコントローラ152により記憶される。コントローラ152は、別個のコンピュータシステムでもよいし、プリントヘッド150上に配置されたコントローラチップでもよい。

【0031】流体滴噴射器には特定のバイオ流体が充填され、このバイオ流体により当該噴射器から吐出されるバイオ流体滴が生成される。バイオ流体には、マーカに加え、キャリア流体と、単DNA鎖または二重DNA鎖、タンパク質または試験及び実験の目的で使用される他の物質などの生物物質とが含まれる。キャリア流体は不活性緩衝流体(*inert buffer fluid*)でもよく、マーカ及び生物物質はこのキャリア流体中に配置される。

【0032】動作について説明すると、プリントヘッドコントローラ152は、いつ噴射器が機能して基板上にバイオ流体を噴出し、生物学的分析物を形成するかを制御する。ただし、バイオ流体の充填、生物物質の充填または多噴射器システムの操作においてエラーが発生する場合もある。そこで、品質管理保証機構により、質の高い生物学的分析物の出力を保証する。

【0033】本実施形態においては、バイオ流体にドープされたマーカは蛍光色素であり、これによりバイオ流体の適切な配置を追跡して確認する。ここで、適切な配置とは、意図された生物物質が適当な位置に適量滴下されていることを意味する。生成された生物学的分析物を適当なスキャン装置で走査し、その走査結果を標準化された予想出力に対して照合し、生成された生物学的分析物の品質及び精度を確認する。

【0034】より詳細には、蛍光色素は、既知の繰返し可能な署名またはフィンガープリント信号を生成することが知られている。このような色素の1提供元は、オレゴン州ユージーンのモレキュラープローブ(Molecular Probe)社である。モレキュラープローブ社は、Alexa Fluorの登録商標名で蛍光色素シリーズを市販している。キャリア流体または生物物質(単DNA鎖または二重DNA鎖など)などの他の物質に含まれるまたはドープされると、色素は吸収される。大よその吸収及び蛍光放射が、選択された色素について知られている。

【0035】例えば、図10には、10のAlexaFluor色

素がリストされ、コンジュゲート(共役)に対するその最大吸収近似値(Abs)と最大蛍光放射がナノメータで示されている。なお、AlexaFluor 633, 660, 680の場合、約650ナノメートルを超える光に人間の視覚は反応しないので、遠赤外蛍光色素は、従来の蛍光顕微鏡を単に使用するだけでは見ることができない。

【0036】図11から図16には、図10に示した蛍光色素に対する吸収及び蛍光放射信号が示されている。図11から図16に示されるように、各色素は、他の色素とは明確に異なるピーク発光出力を有する。このような明確な発光出力は、品質保証処理において効果的に利用される。さらに、これらの蛍光色素は、複数標識の場合には集合的に作用させることもできる。特に、これらの蛍光色素は互いに干渉しないので、1つ以上の色素をバイオ流体にドープしてもよい。よって、色素の組合せにより、各流体滴噴射器に検出可能な特有の署名を与えることができる。なお、上述の蛍光マーカはモレキュラープローブ社の製品であったが、他の蛍光マーカも同様に本発明に使用できる。

【0037】図17は、流体滴噴射装置の特有な識別を実現できる蛍光色素の組合せの可能性を示す表である。図17において、左側の列に蛍光色素FL1～FL6が示されている。ここで対象となるのは、図9に示されている噴射器A1～ANである。流体滴噴射器A1については、この噴射器A1に充填されるバイオ流体に、蛍光色素FL1, FL2及びFL3がドープされ、蛍光色素FL4, FL5及びFL6は存在しない。この表の他の列からわかるように、他の噴射器A2～ANのそれぞれが蛍光色素FL1～FL6の特有の組合せを有している。なお、使用する蛍光色素の数、パターンまたは組合せは、この表と異なってもよい。

【0038】図18を参照し、各流体滴噴射器に対して特有のフィンガープリントすなわち署名を与えることにさらに着目する。図18においても蛍光色素はFL1～FL6であるが、対象となる流体滴噴射器はB1～BNである。この充填方式においては、特定の流体滴噴射器が特定の蛍光マーカの半量のみを有している。例えば、流体滴噴射器B1の場合、蛍光色素1及び3(FL1及びFL3)は、同じくB1に含まれる蛍光マーカ(FL2)に対して量または強度が半分である。B1～BNのパターンは、A1～Anのパターンとは異なっている。蛍光色素を、使用しない(0)、半量使用する(1/2)及び全量使用する(1)ことにより、可能な組合せの数が増加し、これによりプリントヘッドの各噴射器を識別するための色素数を低減することができる。図17及び図18に示したマーカの充填は例示の目的で示されているに過ぎず、実際のドーピングシーケンスとは異なる。

【0039】半分の量または強度を得るためにには、まず全量すなわち任意の選択値と、それに対応する署名出力を決定する試験を行う。その後、その量の半量のマーカ

のみをドープし、特定のバイオ流体においてその特定蛍光マーカが半量の場合の標準出力署名またはフィンガープリントを決定する。さらに細かいレベルに対しても同様の試験を行うことができる。例えば、十分な感度を有する装置を使用すれば、1/4量のレベルなどを使用することもできる。

【0040】プリントされる生物物質、キャリア流体、及び蛍光色素が流体滴噴射器に充填された後、プリント処理が行われる。図19に示すように、プリントヘッド150は、プリントヘッドコントローラ152に制御され、基板172上に生物学的分析物170をプリントする。基板172は、ペーパー基板でも、ガラス基板でも、ナイロン膜や他の適当な材料を有する基板でもよい。各流体滴は、流体滴噴射器の少なくとも一部のセットに対応する。なお、すべての流体滴噴射器は同時に流体滴を吐出していない場合もあり、多くの異なる流体滴噴射を適用して、生物学的分析物を出力することができる。ただし、本実施形態では、説明を明瞭にする目的で、プリントヘッド150の流体滴噴射器A1が位置1(POS1)に流体滴174を吐出したと想定する。

【0041】生物学的分析物170は、バイオ流体に含まれている蛍光色素を検出可能なスキャナ176を通過する。スキャナ176の動作は、スキャナコントローラ178により制御される。なお、図ではスキャナコントローラ178をスキャナ176と分離して示しているが、スキャナコントローラ178をスキャナ176に組み込んでその一部としてもよい。スキャナ176は、蛍光色素の波長を検出することができる。この実施形態において実施できる1つのタイプのスキャナが、米国アフィメトリックス社(カリフォルニア州サンタクララ)製の428TMアレイスキャナとして知られている。この特定スキャナは、蛍光色素の検出において最大6つの異なる波長を走査できる。

【0042】生物学的分析物の走査が完了すると、検出された情報はスキャナコントローラ178に送られる。この実施形態においては、スキャナコントローラ178は、例えば、POS1のバイオ流体滴174がFL1, FL2及びFL3を全量(1単位)含んでいたことを検出する。この情報がさらに比較器180に送られる。比較器180はスキャナコントローラ178とプリントヘッドコントローラ152のいずれにも機能的に接続している。プリントヘッドコントローラ152からの情報は、流体滴噴射器A1が位置1(POS1)に配置された流体滴の滴下を行ったことを表す。そして、流体滴噴射器A1がFL1, FL2及びFL3の全量(1単位)を含んでいたこと、かつこの2つの情報には相関関係があることがさらに解釈される。こうして、比較処理の結果、噴射器(A1)が意図された位置において意図されたバイオ流体を噴射したことが実証される。

【0043】この比較処理を、生物学的分析物170に

関する各流体滴に対して繰り返し行う。各流体滴に対し、その流体滴を生成すべく機能する流体滴噴射器との照合で両者が一致した場合、その生物学的分析物は品質保証試験をパスしたと判定される。一方、比較処理においてなんらかの不一致が認められた場合には、その生物学的分析物は欠陥があるとして標識し、容認されない。比較器180によって判定された不一致をさらに調査し、当該分析物に関連づけられた流体滴噴射器の動作に誤りがあったかどうか、流体滴噴射器に間違ったバイオ流体が充填されていなかったかどうか、コントローラに誤ったバイオ流体の情報が記憶されていなかったかどうか、これらの少なくともいずれかについて判断してもよい。

【0044】なお、この実施形態では6つの蛍光色素が使用されているので、6周波数を検出できる蛍光スキャナを使用できるが、6つ以上の色素を使用する他の実施形態では、複数のスキャナを実装してもよいし、6周波数以上を判定できるスキャナを使用することもできる。

【0045】別の実施形態においては、蛍光色素などのマーカを、DNAプローブなどの生物物質の標識に使用してもよい。この実施形態では、適切なDNAまたは他の生物物質が適切な流体滴噴射器に充填されていることが保証される。例えば、前記実施形態においては、蛍光色素の組合せが流体滴噴射器における意図された組合せと正確に一致する場合でも、DNA鎖などの生物物質が分離して添加されている場合には、流体滴噴射器が適切な蛍光色素を有していてもその流体滴噴射器に誤った生物物質が添加されている可能性がある。

【0046】そこで、生物物質にマーカで標識付けするステップを追加し、さらなる品質の保証を得る。特に、適切な滴下位置、適切なバイオ流体、及び適切噴射動作を確認できるだけでなく、意図された特定の生物物質が吐出されたことも同様に確認できる。より詳細には、1蛍光色素などのマーカにより、DNAプローブなどの特定生物物質に標識付けする。特定のDNA鎖に付けられた特有マーカに関する情報は、例えばプリントヘッドコントローラ152に記憶される。このような標識付けによる標準化された予想出力も同様に記憶される。プリントされた生物学的分析物の走査時に、検出された出力放射値を、キャリア流体におけるマーカの場合と同様に、標準化された予想値と比較する。この実施形態は、図19に示したような構成を使用して実現できる。さらに、DNAプローブ物質には1つ以上の蛍光色素を添加してもよく、これらの色素の強度が異なってもよい。

【0047】キャリア流体のドーピングとDNAプローブの標識付け、いずれによるバイオ流体の試験においても、検出が予想される標準放射出力は、品質保証処理の実施に先立って制御された実験により求める。

【0048】DNA鎖などの生物物質をマーク付けすることにより、そのDNA鎖に添加される分子の量に応じ

て周波数波長にずれが生じる。特定のずれを生じさせる物質の量がわかれば、噴出された生物物質の量を判断することができる。このずれが期待値以上または未満であれば、噴射器における生物物質の充填が過剰または不足であること、あるいは液滴噴射器が正常に機能していないことを意味する。

【0049】好ましい実施形態においては、生物学的分析物に含まれる生物物質は単鎖DNAである。このDNAを使用して、未知のDNAに対する試験を行う。

【0050】別の実施形態では、2重鎖DNAの小片をマーカとして使用する。そして、このDNAの2重鎖に一致した蛍光色素を添加することにより、この色素がDNAのはしご段に移動する。すなわちこれらの色素は相互凝結(intercoagulating)色素である。このような作用によって色素の発光スペクトルにずれが生じる。よってすべての噴射器に一定の2重鎖片を含むことにより、このずれを利用して品質保証の効果を達成し、さらなる品質管理チェックを行うことができる。

【0051】さらなる実施形態においては、色素マーカを生物物質に標識付けすることにより、生物物質の年齢に応じた変更信号が供給される。この方法により、古くなつた生物物質を認識して廃棄することが可能である。

【0052】以上、蛍光色素をマーカとして説明したが、本発明が要求する品質保証の確認を提供する他のマーカを使用することも可能である。

【0053】なお、上記の説明における数字は本発明を示すものではあるが、これらは例示の目的のみで示され、例示された実施形態に、本発明の原理による多数の修正及び適用が可能である。よって、本発明の範囲は請求項の範囲により定められるものである。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 単一部材型または2部材型の流体滴噴射機構のいずれかを実施可能な多噴射器システムを示す図である。

【図2】 単一部材型機構の单一噴射器を示す多噴射器システムの側面図である。

【図3】 多噴射器システムの第2実施形態を示す図であり、单一の噴射器が示されている。

【図4】 噴射器のサブアレイを実装する多噴射器システムの前面図である。

【図5】 多噴射器システムにおける单一噴射器を示す図であり、单一噴射器は2部材型圧電流体滴噴射ユニットである。

【図6】 図5の单一噴射器のバイオ流体保持部を取り外した状態を示す図である。

【図7】 多噴射器システムにおける单一噴射器を示す

図であり、单一噴射器は2部材型音響流体滴噴射機構である。

【図8】 図7の单一噴射器のカートリッジ部分を取り外した状態を示す図である。

【図9】 流体滴噴射器プリントヘッド及びコントローラを含む構成を示す図である。

【図10】 本実施形態において使用可能な蛍光マーカを示す表である。

【図11】 図10のマーカに対する吸収近似出力及び蛍光放射を示す図である。

【図12】 図10のマーカに対する吸収近似出力及び蛍光放射を示す図である。

【図13】 図10のマーカに対する吸収近似出力及び蛍光放射を示す図である。

【図14】 図10のマーカに対する吸収近似出力及び蛍光放射を示す図である。

【図15】 図10のマーカに対する吸収近似出力及び蛍光放射を示す図である。

【図16】 図10のマーカに対する吸収近似出力及び蛍光放射を示す図である。

【図17】 バイオ流体に含むことのできる蛍光マーカの組み合わせを示す表の例である。

【図18】 バイオ流体に含むことのできる蛍光マーカの組み合わせを示す表の例である。

【図19】 本発明の実施形態において使用可能なスキヤナ、コントローラ、及び比較器を示す図である。

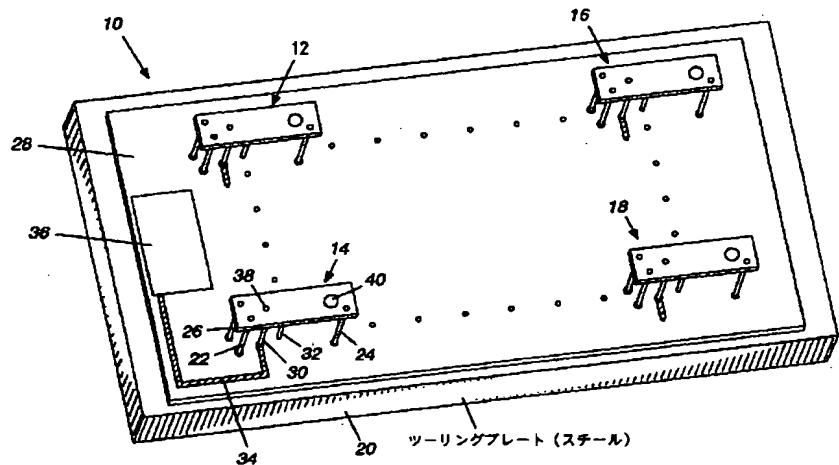
#### 【符号の説明】

10 多噴射器システム(MES)、12, 14, 1  
6, 18 流体滴噴射器、20 ツーリングプレート、  
30 22, 24, 26 ツーリングピン、28 プリント回路基板、30 電源接続ピン、32 接地返還接続ピン、34 電気トレース、36 駆動チップ(コントローラ)、52 多噴射器システム(MES)、54 回路基板、56 電源接続ピン、58 接地返還接続ピン、60, 62 開口部、64 ツーリングプレート、66, 68 ツーリングピン、70, 72 ストップ、80 多噴射器システム、82 サブアレイ、84 基板、86, 88, 90 ツーリングピン、92 ツーリングプレート、100 多噴射器システム、102 噴射器、114 トランステューサ、118 バイオ流体保持部分、122 流体滴噴射機構、136 カートリッジ、140 トランステューサ/レンズ構造体、150 プリントヘッド、152 プリントヘッドコントローラ、170 生物学的分析物、172 基板、174 流体滴、176 スキヤナ、178 スキヤナコントローラ、180 比較器。

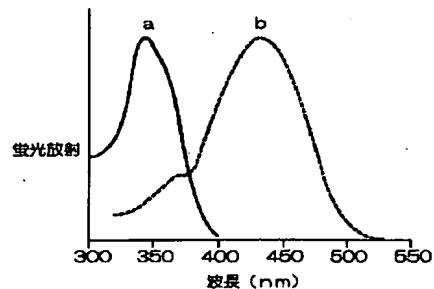
40

トランステューサ、118 バイオ流体保持部分、122 流体滴噴射機構、136 カートリッジ、140 トランステューサ/レンズ構造体、150 プリントヘッド、152 プリントヘッドコントローラ、170 生物学的分析物、172 基板、174 流体滴、176 スキヤナ、178 スキヤナコントローラ、180 比較器。

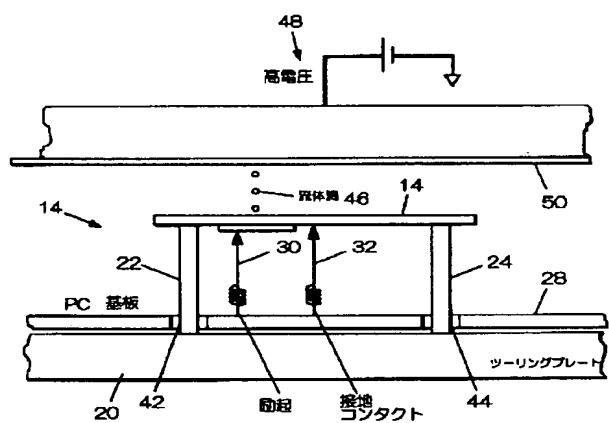
【図1】



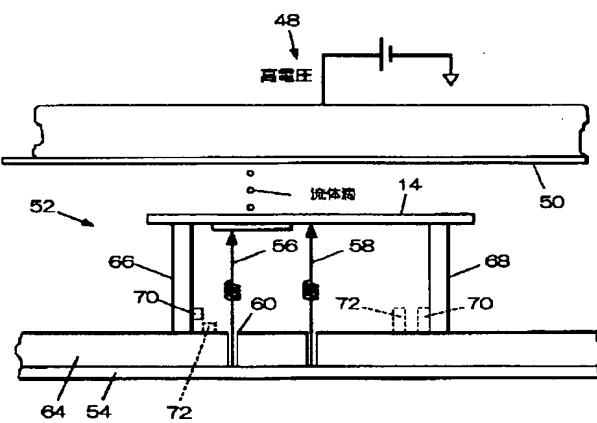
【図1】



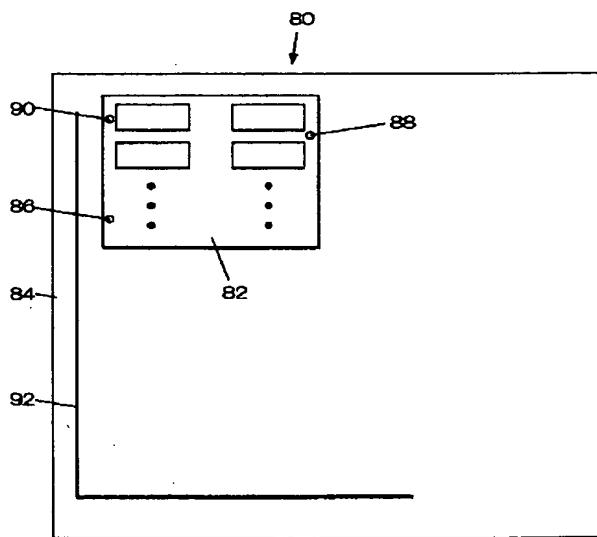
【図2】



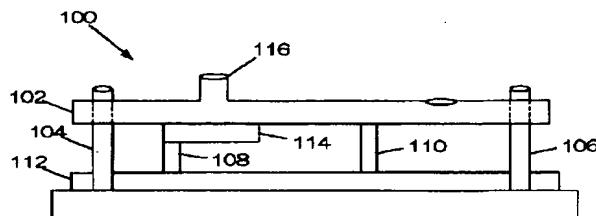
【図3】



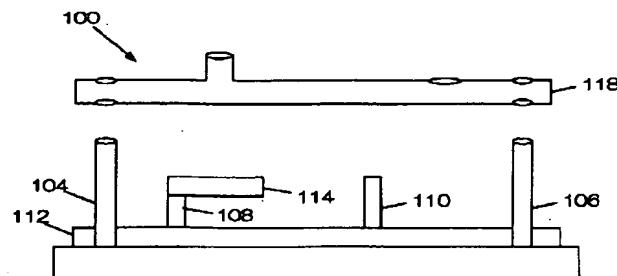
【図4】



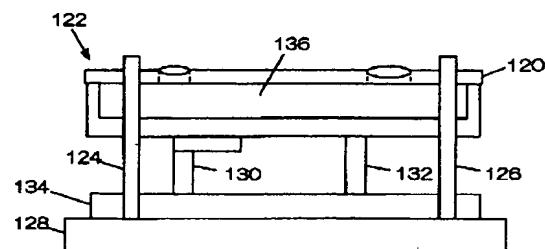
【図5】



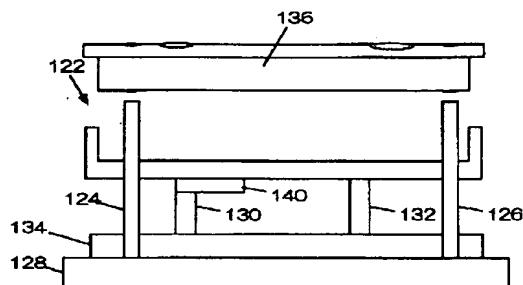
【図6】



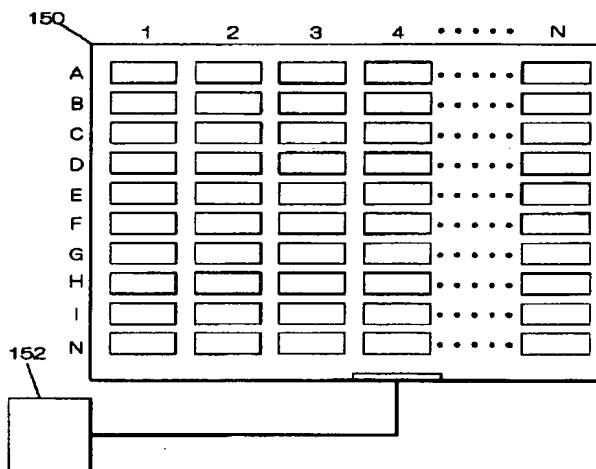
【図7】



【図8】



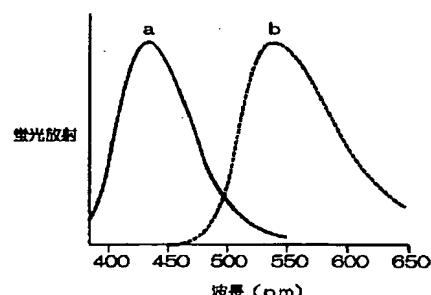
【図9】



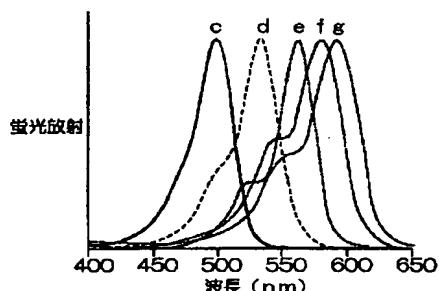
【図10】

	蛍光マーク	吸収	蛍光放射
A	ALEXA FLUOR 350	346	442
B	ALEXA FLUOR 430	433	538
C	ALEXA FLUOR 488	495	519
D	ALEXA FLUOR 532	532	654
E	ALEXA FLUOR 546	556	573
F	ALEXA FLUOR 568	578	603
G	ALEXA FLUOR 594	590	617
H	ALEXA FLUOR 633	632	647
I	ALEXA FLUOR 660	663	690
J	ALEXA FLUOR 680	679	702

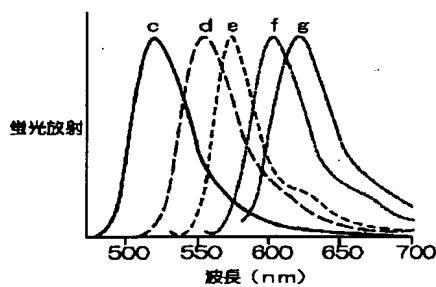
【図12】



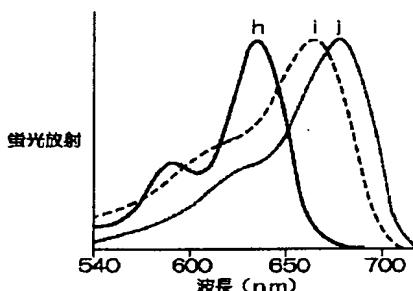
【図13】



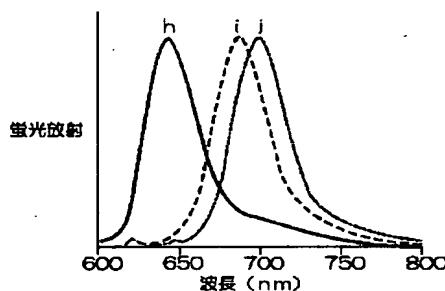
【図14】



【図15】



【図16】



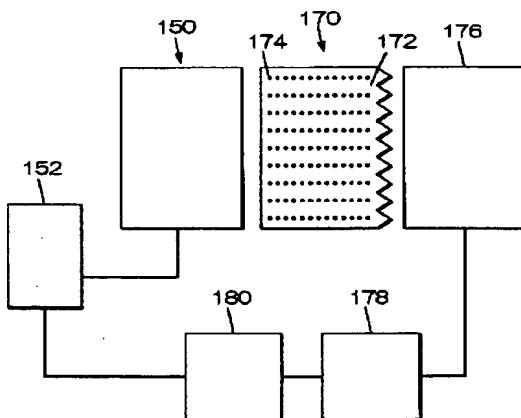
【図17】

	A1	A2	A3	A4	An
FL1	1	0	0	0	1
FL2	1	1	0	0	0
FL3	1	1	1	0	0
FL4	0	1	1	1	0
FL5	0	0	1	1	1
FL6	0	0	0	1	1

【図18】

	B1	B2	B3	B4	Bn
FL1	1/2	0	0	0	1/2
FL2	1	0	0	0	0
FL3	1/2	1/2	1/2	0	0
FL4	0	1/2	1	1/2	0
FL5	0	0	1	1/2	1/2
FL6	0	1	0	1/2	1/2

【図19】



フロントページの続き

(72)発明者 ベイバー ピー ハディミオグル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 マウ  
ンテン ビュー オークトゥリー ドライ  
ブ 323

(72)発明者 デイビッド エイ ホリン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロス  
アルトス クレイ ドライブ 1675

(72)発明者 ジャーン ヌーランディ  
カナダ オンタリオ州 ミッソーガ ソ  
ーミル バレイ ドライブ 3480

(72)発明者 ジョイ ロイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン  
ノゼ エグゼター コート 5931

(72)発明者 ロバート エイ スブレイグ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サラ  
トガ ブーゲンビリア コート 14605

F ターム(参考) 2G052 AA28 AB18 AB20 AD26 AD46  
CA03 CA04 DA08 GA11 JA08  
2G054 AA06 AB07 CA22 CA23 CD01  
CE02 EA03 GA04 GE01 JA08